

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nlegungsschrift
⑩ DE 43 07 262 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 43 07 262.3
㉑ Anmeldetag: 2. 3. 93
㉒ Offenlegungstag: 8. 9. 94

㉓ Int. Cl.⁵:
C 09 K 3/00
C 01 B 33/12
B 01 D 15/08
B 01 D 53/02
B 01 D 53/28
B 01 J 20/10
B 01 J 21/08
A 61 K 49/04
A 62 D 3/00
A 61 K 33/00
H 01 F 1/11
// C12N 13/00,11/14

DE 43 07 262 A 1

㉗ Anmelder:
Bergemann, Christian, 1000 Berlin, DE

㉘ Erfinder:
gleich Anmelder

㉙ Magnetisches polymeres Siliciumdioxid

㉚ Verfahren zur Herstellung magnetischer polymerer Siliciumdioxidverbindungen in Form von Kieselgel, Kieselzol, gefälltem oder pyrogenem Siliciumdioxid durch Einbinden magnetischer Materialien in deren Matrix.
Die vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten in den Bereichen von Verfahrenstechnik, chemischer Technologie, Analytik, Biotechnologie und Pharmazie ergeben sich aus der magnetischen Beeinflußbarkeit derartiger Verbindungen.

DE 43 07 262 A 1

Polymeres Siliciumdioxid in Form von Kieselgelen, Kieselolen und gefällten oder pyrogenen Siliciumdioxid findet zahlreiche Anwendungsgebiete in der Verfahrenstechnik, der chemischen Technologie und Pharmazie.

Bedingt durch die hohe Absorptionsfähigkeit, die große Oberfläche und chemische Stabilität wird Siliciumdioxid als Katalysatorträger, zum Reinigen oder Trennen von Flüssigkeiten und Gasen, zum Binden chemischer Substanzen, zum Trocknen von Gasen oder Flüssigkeiten sowie als Träger von Arzneistoffen verwendet.

Eine magnetische Beeinflussung im Sinne eines Ein- oder Austrages, Steuerung, Positionierung oder separieren von polymerem Siliciumdioxid würde die Anwendung und Handhabung verfahrenstechnischer, chemischer, analytischer oder pharmazeutischer Vorgänge verbessern oder erst ermöglichen.

Erfindungsgemäß wird deshalb vorgeschlagen, in die Matrix polymerer Siliciumdioxidverbindungen magnetische Materialien einzubinden.

Fällungskieselsäuren und Kieselgele, denen hinsichtlich des Produktionsumfanges die größte Bedeutung zukommt, werden aus wäßrigen Alkalisilikatlösungen durch Fällung und Kondensation mit Mineralsäuren hergestellt.

Erfindungsgemäß wird vorgeschlagen, in Alkalisilikatlösungen wie z. B. Natrium-, Kalium- oder Aluminiumsilikatlösungen magnetische Materialien wie Fe , $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ oder Fe_3O_4 zu dispergieren oder als kolloidale Lösungen hinzuzugeben und die Fällung sowie die Kondensation mit Mineralsäuren oder Kohlendioxid vorzunehmen.

Auch können die magnetischen Eisenoxide in Mineralsäuren gelöst und diese dann zur Fällung und Kondensation verwendet werden.

Die mit diesen Methoden in die Alkalisilikatlösungen eingebrachten magnetischen Materialien werden nach Beendigung der Kondensation fest in die Matrix des entstandenen polymeren Siliciumdioxids eingebunden.

Überschüssige, also nicht in der Matrix des Siliciumdioxids befindlichen magnetische Partikel können durch filtrieren oder zentrifugieren vom Produkt abgetrennt werden.

Magnetische Kieselsole werden aus in Alkalisilikatlösungen dispergierten magnetischen Partikeln oder durch Zugabe kolloidaler magnetischer Lösungen und anschließender Kondensation durch Behandeln mit Kationentauscher hergestellt. Auch durch die Zugabe von Mineralsäuren zu derartigen, mit magnetischen Materialien versetzten Alkalisilikatlösungen und deren Wasserentzug durch wasserlösliche organische Lösungsmittel wie z. B. Äthanol oder Aceton könne ebenfalls magnetische Kieselsole hergestellt werden. Durch filtrieren, dialysieren oder zentrifugieren werden die magnetischen Kieselsole von überschüssigen magnetischen Materialien, Lösungsmitteln und Salzen gereinigt.

Pyrogene magnetische Kieselsäure wird durch die gemeinsame Verdüsung von Siliciumtrichlorid mit magnetischen Suspensionen oder kolloidalen magnetischen Lösungen in einer Wasserstofflampe hergestellt.

Die dem polymeren Siliciumdioxid spezifische Oberfläche von 30–800 m²/g und die darauf befindlichen Silanol-($-\text{SiOH}$) und Siloxan-($-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-$)-Gruppierungen, die die Chemisorption über Wasserstoffbrücken-

bindung ermöglichen, werden durch die Matriceinbindung magnetischer Substanzen nicht beeinträchtigt.

Da vornehmlich über die Wasserstoffbrückenbindung zwischenmolekulare Verbindungen und Assoziationen mit Molekülen der Gruppen $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ und $-\text{NH}_3$ auftreten, können durch geeignete Maßnahmen wie des vollständigen oder teilweisen Ersatzes durch Alkylsilylreste, so z. B. mit Chlorsilane, andere Bindungsaffinitäten erzielt sowie der hydrophile oder hydrophobe Charakter variiert werden.

Das erfindungsgemäße magnetische polymere Siliciumdioxid in Form von Kieselgel, Kieselol und pyrogen oder Fällungskieselsäure ermöglicht neue oder verbesserte Anwendungen.

So können die zur Reinigung oder Trennung von Flüssigkeiten oder Gasen, wie z. B. die Entfernung von Aromaten aus Paraffinen oder der Öldampfabsorption, beladenen magnetischen Siliciumdioxidverbindungen mit Hilfe externer Magnetfelder oder Magnetseparatoren vorteilhaft ausgetragen werden.

Die Gewinnung und der Austrag von Produkten sowie die Magnetisierung von Bakterien oder Pilzen im Bereich der Biotechnologie, der biologischen Abwasser und Luftreinigung, können durch magnetisches Siliciumdioxid ermöglicht oder verbessert werden.

Durch magnetische Kräfte, die auf die als Katalysatorträger verwendeten magnetischen Siliciumdioxidpartikel einwirken, kann ein ungewollter Austrag verhindert, aber auch die Verteilung oder eine lokale Anreicherung der Katalysatoren, wie sie z. B. für Oxo-Prozesse oder Hydrierungen Anwendung finden, erzielt werden.

Die Schüttdichte der magnetischen Siliciumdioxidpartikel in Abhängigkeit von Strömungs- oder Druckverhältnissen sowie Gas- oder Flüssigkeitszusammensetzungen, kann sowohl für die beschriebenen Anwendungen als auch für die Trocknung von Gasen und Flüssigkeiten durch externe Magnetfelder den jeweiligen Betriebsbedingungen angepaßt werden.

Die Aufnahme von magnetischem Siliciumdioxid, das zur Bindung von chemischen Kontaminationen wie Giften, Säuren, Basen und Mineralölen ausgebracht wird, kann vorteilhaft mit magnetischen Separatoren erfolgen.

Erfindungsgemäß können auf der Oberfläche magnetischer Siliciumdioxidpartikel pharmakologisch, biologisch oder biochemisch wirksame Substanzen wie z. B. Chemotherapeutika, Enzyme, Proteine, Hormone oder Antikörper gebunden, durch orale Aufnahme oder Injektion dem Organismus zugeführt werden und mit Hilfe magnetischer Hochgradientfelder am gewünschten Zielort angereichert werden. Systemisch bedingte Nebenwirkungen können so minimiert werden bei gleichzeitigem Erreichen hoher lokaler Wirkstoffkonzentration.

Die Absorption und Bindung bestimmter Molekülgruppen, das hydrophobe oder hydrophile Verhalten sowie die Desorption der Wirkstoffe kann durch geeignete Maßnahmen wie den Ersatz freier Silanolgruppen auf der Oberfläche des magnetischen Siliciumdioxids variiert werden.

Die Kopplung radioaktiver Isotope auf der Oberfläche magnetischer Siliciumdioxidpartikel kann durch lokale Anreicherung für diagnostische oder therapeutische Anwendungen wie der lokalen Strahlentherapie, der Neutroneneinfangtherapie oder zur Erstellung von Szintigrammen genutzt werden.

Erfindungsgemäß können jod- oder bariumhaltige

Röntgenkontrastmittel auf der Oberfläche magnetischer Siliciumdioxidpartikel gebunden und durch Anreicherung in abzubildenden Arealen hohe Kontrastmittelkonzentration bei gleichzeitiger Entlastung des übrigen Organismus erreicht werden.

Da magnetisches Siliciumdioxid eine höhere Dichte als biologisches Gewebe aufweist, kann dieses hinsichtlich seiner lokalen Anreicherungsmöglichkeit für die Ultraschalldiagnostik Anwendung finden.

Erfindungsgemäß können magnetische Siliciumdioxidpartikel zur Erhöhung bei bildgebenden NMR-Diagnostikverfahren angewendet werden.

Die Kopplung der Partikel mit gewebsspezifischen Bindungssubstanzen wie z. B. Antikörpern, Antigenen oder Proteinen und deren Affinität zu z. B. malignen Zellen ermöglicht über NMR- oder Ultraschalldiagnostikverfahren das Auffinden von erkrankten Arealen wie z. B. Tumoren oder deren Metastasen.

Durch gemeinsames Einbinden von jod- oder bariumhaltigen Verbindungen und magnetischen Substanzen in die Matrix von Siliciumdioxidpartikeln und deren Oberflächenbeschichtung mit gewebsspezifischen Bindungssubstanzen wird die gleiche Anwendung durch röntgen-diagnostische Methoden ermöglicht. Erfindungsgemäß können magnetische Siliciumdioxidpartikel in-vitro bestimmte Zellsorten, biologische Inhaltsstoffe oder DNA-Sequenzen für therapeutische oder diagnostische Zwecke isolieren, indem auf der Oberfläche biologische oder biochemisch aktive Substanzen aufgebracht und durch externe Magnetfelder abgeschieden werden.

Magnetische Siliciumdioxidpartikel können zur Bindung toxischer Stoffe, Bakterien oder Viren im Körper Anwendung finden. Die auch mit Komplexbildnern wie z. B. Polycarbonsäuren und biologischen oder biochemischen Bindungssubstanzen wie z. B. Antikörper, Antigene, Hormone oder Proteine zu beschichtenden magnetischen Siliciumdioxidpartikel können über Gefäßkanulierungen außerhalb des Körpers durch Magnetfilter abgeschieden werden.

Patentansprüche

1. Magnetisches polymeres Siliciumdioxid in Form von Kieselgelen, Kieselolen und gefälltem oder pyrogenen Siliciumdioxid gekennzeichnet durch die Einbindung magnetischer Materialien wie Fe, $\alpha\text{Fe}_2\text{O}_3$, $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$, FeO_4 in die Matrix der Siliciumdioxidverbindungen.
2. Verfahren zur Herstellung magnetischer polymerer Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, das die magnetischen Materialien in Alkalisilikatlösungen wie Kalium-, Natrium- oder Aluminiumsilikatlösungen dispergiert oder als kolloidale Lösung hinzugegeben werden und mit Mineralsäuren oder Kohlendioxid gefällt und kondensiert werden.
3. Verfahren zur Herstellung magnetischer polymerer Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß magnetische Eisenoxide in Mineralsäuren gelöst und diese zur Fällung und Kondensation der Alkalisilikatlösungen verwendet werden.
4. Verfahren zur Herstellung magnetischer polymerer Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß magnetische Kieselsole aus in Alkalisilikatlösungen dispergierten magnetischen Partikeln oder durch Zugabe kolloidaler magnetischer Lösungen und anschließender Fäll-

lung und Kondensation durch Kationentauscher, durch Zugabe von Mineralsäuren oder durch Wasserentzug mit wasserlöslichen organischen Lösungsmitteln hergestellt werden.

5. Verfahren zur Herstellung magnetischer pyrogener Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß Siliciumtetrachlorid gemeinsam mit magnetischen Suspensionen oder kolloidalen magnetischen Lösungen in einer Wasserstoffflamme verdüst werden.

6. Magnetische polymere Siliciumdioxidpartikel nach Anspruch 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß die spezifischen Oberflächen von 30—800 m²/g sowie die darauf befindlichen Silanol- und Siloxan-Gruppierungen, die für die Chemisorption über Wasserstoffbrückenbindung verantwortlich sind, durch den Einbau magnetischer Materialien nicht beeinträchtigt werden.

7. Magnetische polymere Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß durch vollständigen oder teilweisen Ersatz durch Alkylsilylreste, so z. B. mit Chlorsilane, ein hydrophobes Verhalten, andere Bindungsaffinitäten sowie die Desorption von auf der Oberfläche des Siliciumdioxids gebundenen Substanzen verändert werden kann.

8. Magnetische Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß diese zur Reinigung, Trennung, Verteilung, Anreicherung oder für den Ein- und Austrag für Stofftrennung und Gewinnungsverfahren, Trocknungsprozessen, als Katalysatorträger oder im Bereich der Biotechnologie Anwendung finden.

9. Magnetisches polymeres Siliciumdioxid nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß deren Schüttdichte durch Magnetfelder beeinflusst werden kann.

10. Magnetische Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß diese zur Bindung von Chemikalien ausgebracht und mit magnetischen Separatoren aufgenommen werden können.

11. Magnetische Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß deren Oberfläche mit pharmakologisch, biologisch oder biochemisch wirksamen Substanzen beschichtet, oral oder durch Injektion dem Organismus zugeführt und mit magnetischen Hochgradientfeldern lokal angereichert werden können.

12. Magnetische polymere Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß auf deren Oberfläche radioaktive Isotope aufgebracht und lokal angereichert werden können.

13. Magnetische Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß auf deren Oberfläche Röntgenkontrastmittel aufgebracht und durch Magnetfelder lokale Anreicherungen im Organismus erzielt werden können.

14. Verfahren zur Herstellung magnetischer Siliciumverbindungen nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß in deren Matrix magnetische Materialien und Röntgenkontrastmittel eingebunden werden.

15. Magnetische Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß diese zur Kontrasterhöhung bei bildgebenden Ultraschall und NMR-Diagnostikverfahren Anwendung

finden.

16. Magnetische Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß diese auf der Oberfläche mit biologisch oder biochemisch aktiven Substanzen beschichtet und zur Isolierung von Zellen, biologischen Inhaltsstoffen oder DNA-Sequenzen mit Magnetfeldern verwendet werden können. 5

17. Magnetische Siliciumdioxidverbindungen nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß diese zum extra- oder intrakorporalen Austrag oder Bindung von biologischen Inhaltsstoffen, toxischen Substanzen, Bakterien oder Viren aus dem Organismus mit Hilfe von Magnetfeldern verwendet werden können. 10 15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65